Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Über die lokale und allgemeine Wirkung von Imidazolidinen auf die Nasenschleimhaut und die Herzfrequenz des Meerschweinchens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Hansjörg Klöpfer
aus Schramberg

1970

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Über die lokale und allgemeine Wirkung von Imidazolidinen auf die Nasenschleimhaut und die Herzfrequenz des Meerschweinchens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Hansjörg Klöpfer
aus Schramberg

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. J. Hirschmann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Breuninger
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Plester

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0013

Für die Überlassung des Themas und
für die freundliche Unterstützung
bin ich
Herrn Professor Dr. Helmut Breuninger
zu Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	6
B. Literaturübersicht	7
C. Material und Methodik	10
I Material	10
II Methodik	11
1. Versuchsvorbereitungen	11
2. Versuchsablauf	13
D. Ergebnisse	14
I Übersicht über die Versuchsreihen	14
II Versuchsreihen und ihre graphische Darstellung	14
E. Diskussion	31
I Besprechung der Ergebnisse	31
1. Die Wirkung physiologischer Kochsalzlösung	31
2. Ergebnisse mit Privin verschiedener Konzentration	31
a. Die Wirkung auf die Nasenschleimhaut	31
b. Die Allgemeinwirkung, insbesondere die Beeinflussung der Herzfrequenz	34
c. Vergleich der Privin-Wirkung bei verschiedener Konzentration	35
3. Ergebnisse mit Otriven 0, 1%, Nasivin 0, 05% und Tyzine 0, 1%	36
a. Die Wirkung auf die Nasenschleimhaut	36
b. Die Allgemeinwirkung, insbesondere die Beeinflussung der Herzfrequenz	36
c. Vergleich der Wirkung von Privin 0, 1%, Otriven 0, 1%, Nasivin 0, 05% und Tyzine 0, 1%	38
II Kritische Beurteilung	38
F. Zusammenfassung	40
G. Literaturverzeichnis	41

A. EINLEITUNG

Auch im Zeitalter der Mondflüge gibt es für den banalen Schnupfen noch keine kausale Therapie. Das Mittel der Wahl, um die lästige Behinderung der Nasenatmung abzuschwächen und möglichen Komplikationen der Nasennebenhöhlen vorzubeugen, ist immer noch eine symptomatische Behandlung.

Über die Wirkung und Nebenwirkung schleimhautabschwellender Nasentropfen finden sich zahlreiche Untersuchungen in der Literatur der letzten drei Jahrzehnte. Mit verschiedenen Methoden wurden an Mensch und Tier Vasokonstringentien getestet und miteinander verglichen. All diese Pharmaka bewirken eine Kontraktion kleiner Gefäße und Kapillaren der Nasenschleimhaut, sind jedoch mit mehr oder weniger starken Nebenerscheinungen verbunden.

In dieser Arbeit sollte an Meerschweinchen die Wirkung von Imidazolidinen auf die Nasenschleimhaut und und auf die Herztätigkeit beobachtet werden. Hierzu wurde der Nasen-Rachenraum von hinten nach vorn mit Flüssigkeit durchströmt und die Herzschlagfolge registriert.

B. LITERATURÜBERSICHT

Lange Zeit wurden Schwellungszustände von Nase und Nasennebenhöhlen mit Adrenalin behandelt. Es bewirkt eine nur kurz anhaltende Gefäßkontraktion im Einwirkungsbereich und danach die bekannte reaktive Hyperämie. Als Begleiterscheinungen treten außerdem Kopfschmerzen, Nieskrämpfe sowie eine Beeinflussung von Herz, Kreislauf und Blutdruck auf (HILD, KOCH, NAUMANN, RIECKER, RÜDIGER).

Auf der Suche nach Mitteln, die zwar die konstriktorische Wirkung des Adrenalins, nicht jedoch dessen Nebenwirkungen besitzen, wurden Präparate wie Synephrin, Hypophysin, Ephedrin, Corbadrin u. a. geprüft (NAUMANN, KOCH). Das Ergebnis war jedoch unzureichend.

Einen bedeutenden Fortschritt brachte das PRIVIN, chemisch 2-(Naphtyl-1-methyl)-imidazolinnitrat. Es zählt zu den Imidazolidinen und ist neben neuerer Präparate noch heute eines der gebräuchlichsten Schnupfenmittel.

PRIVIN wird als wässrige Lösung angeboten und hat einen stark schleimhautabschwellenden Effekt (CRAVER, DRILL, EICHHOLZ, GADDUM, HELWIG, KOCH, KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, MÖLLER). Es kontrahiert vor allem präkapillare Sphinkter und Arteriolen (MATTHES), hat aber auch eine stark verengende Wirkung auf Arterien, Venolen, Venensinus und selbst auf größere Venen (NAUMANN). Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt (GOODMANN u. GILMAN), doch soll der gefäßaktive Stoff des Privin direkt auf die Zelle des Erfolgsorganes wirken (NAUMANN).

Über die Nebenerscheinungen sind unterschiedliche Auffassungen zu finden. Die Frage nach einer sekundären Verschwellung bewegte immer wieder die Gemüter der Autoren.

Während BAER, KOCH, MEIER u. MÜLLER, MATTHES, MAURER keine reaktive Hyperämie bei ihren Untersuchungen feststellten, wurde eine solche in mehr oder weniger starker Form in jüngerer Zeit beobachtet (BIESALSKI u. MARQUARDT, HELWIG, KLUGER, MESSEK, RIECKER, RÜDIGER, SÄHLBRANDT). HILD spricht vom "anscheinenden Fehlen einer reaktiven Hyperämie".

Als weitere unerwünschte Begleitwirkungen werden Kreislaufbeeinflussung (BIESALSKI u. MARQUARDT, HARTMANN u. Mitarb., MECHELKE), Gewöhnung und Sucht (KOCH, MÖLLER, PUTNAM) genannt. Vor Intoxikationen wie Atemstörungen, Koma und Sedierung wird vor allem bei Säuglingen, Kleinkindern und empfindlichen Erwachsenen gewarnt (HELWIG, KLUGER, KOCH, KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, LEGLER, MALCHAIR, SELSÖ).

Über die Dauer der Privin-Wirkung werden Zeiten zwischen zwanzig Minuten und mehreren Stunden angegeben (HILD, MESSEK, NAUMANN, RIECKER).

OTRIVEN stellt eine Weiterentwicklung von Privin dar und ist chemisch 2-(4'tert.-Butyl-2', 6'-dimethyl-Phenyl-methyl)-imidazolin-hydrochlorid.

Wie bei Privin wirkt die sympathikomimetische Substanz vermutlich direkt auf die Zelle des Erfolgsorganes und bringt allgemein eine Blutdruckerhöhung mit sich (NAUMANN). Nach den vorliegenden Untersuchungen (BIESALSKI u. MARQUARDT, KLUGER, MESSEK, NUSCHE, PELUSE, PUSCEDDU, SONNTAG, SÄHLBRANDT) hat es eine sehr lange und starke Wirkung und wird dem Privin wegen Fehlens einer reaktiven Hyperämie und sehr guter Verträglichkeit ohne nennenswerte Nebenwirkungen vorgezogen. Besonders zur Säuglingsbehandlung wird es empfohlen. POHLE und Mitarbeiter beobachteten bei subcutaner Injektion von Otriven eine starke Bradykardie.

Ein anderes Derivat der Imidazolinreihe mit abschwellendem Charakter ist TYZINE. Chemisch: 2-(1, 2, 3, 4-Tetra-hydro-1-naphthyl)imidazolin-hydrochlorid (DRILL, GOODMANN u. GILMAN, HELWIG, KUSCHINSKY u. LÜLLMANN).

Auch bei diesem Präparat wurden bei Erwachsenen lokale und allgemeine Nebenerscheinungen nur wenig oder gar nicht bemerkt (BRAINERD u. OLMSTED, GRAVES, MENGER, OLSON u. CARLOZZI, PARISH). NEISTADT schreibt von einer "exzellenten therapeutischen Reaktion". Mehrere Verabreichungen sollen keine Tachyphylaxie zur Folge haben (GRAVES, LEGIER, MENGER).

Vorsicht scheint jedoch bei der Säuglings- und Kinderbehandlung am Platze. Es wurden durch Tyzine schwere Intoxikationen wie Schläfrigkeit, Kreislauf- und Atemstörungen, ja sogar schwere comatöse Zustände hervorgerufen (BRAINERD u. OLMSTED, GRAVES, HELWIG, LEGLER, MALCHAIR, MENGER, OLSON u. CARLOZZI).

NASIVIN mit dem chemischen Namen:
2-(4'tert. Butyl-2', 6'-dimethyl-3'hydroxy-benzyl)-2 imidazolinium-chlorid gehört ebenfalls zur Gruppe der Imidazolidinabkömmlinge.

Ihm wird eine starke und langanhaltende Wirkung ohne örtliche Reiz- und Austrocknungserscheinungen zugeschrieben. Allgemeinreaktionen, vor allem die lästige sekundäre Verschwellung und Kreislaufbeeinflussung sind nicht beobachtet worden (HLADIK, HOTOVY, KUHNKE, MIODEK, SCHLORHAUFER, STRINGER, THULIN, WODAK). Unverträglichkeitserscheinungen wie sie bei Tyzine und Privin in der Kinderbehandlung beobachtet wurden, scheinen Nasivin nicht anzuhaften. CHATELET betrachtet Nasivin als Mittel der Wahl unter den schleimhautabschwellenden Substanzen.

C. MATERIAL UND METHODIK

I. Material

Für unsere Untersuchungen benutzten wir Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 240 - 490 g. Die Tiere wurden aus dem Hygiene-Institut der Universität Tübingen bezogen.

Als Narkosemittel wurden auf 100 g Körpergewicht 150 mg 10%iges Äthylurethan intraperitoneal injiziert.

Die Atmung wurde durch eine Kunststoff-Trachealkanüle aufrecht erhalten.

Eine 0, 9 %ige NaCl-Lösung in einer druckkonstanten Mariotteschen Flasche diente als Flüssigkeit zur Nasendurchströmung (Abb. 1 und 2).

Das Flüssigkeitsvolumen wurde mit einem Meßzylinder aufgefangen und in ml/30 Sek. mit einer Stoppuhr berechnet.

Mit einem Schwarzer Registriergerät nahmen wir das EKG zur Bestimmung der Herzfrequenz ab.

Ein Hg-Thermometer diente zur Messung der Körpertemperatur. Eine Tischlampe mit 100 Watt beleuchtete das Arbeitsfeld und verhinderte neben Zellstofflagen eine stärkere Unterkühlung der Tiere während des Versuchs. Die Zimmertemperatur bewegte sich zwischen 21 - 23 ^{o} C.

Weiter wurden verwendet:
Endotrachealtubus, Zuleitungsschlauch für die Tropfflüssigkeit ($\varnothing$ 5 mm), Medikamentenschlauch ($\varnothing$ 1, 5 mm), Methylenblau zur Anfärbung der Medikamente.

Folgende Pharmaka wurden getestet:

1. Originallösungen:

Privin	0, 1 % CIBA
Otriven	0, 1 % CIBA
Tyzine	0, 1 % PFIZER
Nasivin	0,05 % MERCK

2. Lösungen, aus Trockensubstanz hergestellt:

Privin	0,05 %
Privin	0, 3 %
Privin	0, 9 %

II. Methodik

1. Versuchsvorbereitungen

Das narkotisierte Versuchstier wurde in Rückenlage auf dem Operationstisch befestigt (s. Abb 1 u. 2) und tracheotomiert. Wir legten die Trachealkanüle ein und unterbanden Trachea und Ösophagus unterhalb des Larynx. Atmete das Tier normal, wurde der Endotrachealtubus in die Mundhöhle eingebracht und die Manschette soweit aufgeblasen, bis die Mundhöhle völlig abgedichtet war. Der von der Mariotteschen Flasche kommende Tropfenzuleitungsschlauch wurde an den Tubus angeschlossen, und der Zulauf für die physiologische Kochsalzlösung bis zu Versuchsbeginn mit einer Klemme unterbunden. Nun führten wir einen Medikamentenschlauch durch den Tubus hindurch bis in die Nasenhöhle. Mit einer Spritze konnte somit das jeweilige Medikament direkt an seinen Bestimmungsort befördert werden.

Um die Herzfrequenz feststellen zu können, nahmen wir das EKG über den rechten Vorder- und linken Hinterlauf ab. Zur Erdung

Abb. 1

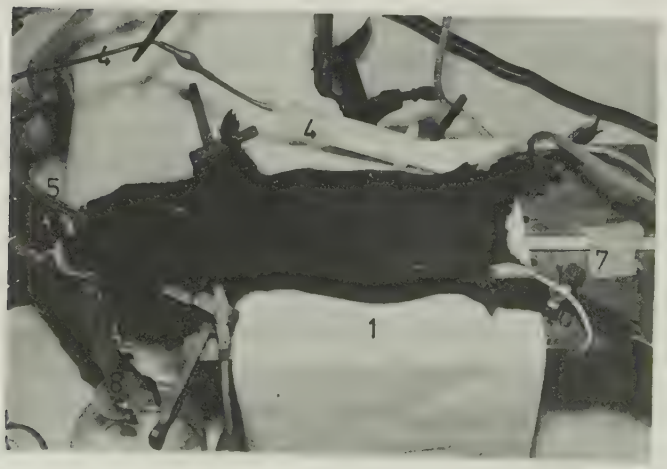


Abb. 2

1 Versuchstier, 2 Mariottesche Flasche, 3 Tropfenzuleitung, 4 Medikamentenspritze und Schlauch, 5 Endotrachealtubus, 6 EKG-Anschluß, 7 Thermometer, 8 Meßzylinder.

diente der rechte Hinterlauf. Das Hg-Thermometer wurde rektal eingeführt. Die Temperatur betrug bei Versuchsbeginn durchschnittlich 34 °C. Wir hielten die Kochsalzlösung in der Mariotteschen Flasche auf 37 °C, somit entsprach sie bei Durchfluß der Nase ungefähr der Rektaltemperatur.

2. Versuchsablauf

Um die Nasen-Rachenhöhle von Nahrungsresten, möglichen Schleimansammlungen und Luftblasen zu säubern, spülten wir diese zuerst mit einem Druck von ungefähr 20 cm H_2O durch.

Jetzt wurde der Druck so eingestellt, daß ein regelmäßiges Abtropfen aus beiden Nasenlöchern ohne zu starke Schleimhautkompression gewährleistet war. Er lag in der Regel zwischen 7 - 10 cm Wassersäule und wurde während des Versuches konstant gehalten.

Alle 5 Minuten erfolgten nun Messungen der die Nase durchflossenen Flüssigkeitsmenge und der Herzfrequenz. Die in 30 Sekunden abtropfende Menge wurde im Meßzylinder aufgefangen. Die Herzschläge erhielten wir aus der Folge der QRS-Zacken des EKG.

Zehn Minuten nach Versuchsbeginn stoppten wir den Durchfluß und spritzten die Medikamentenlösung durch den dafür vorgesehenen Schlauch in die Nasenhöhle. Dazu färbten wir das Pharmakon mit Methylenblau an und applizierten soviel, bis die ersten blauen Tropfen die Nasenlöcher passierten. Nach 5 Minuten Einwirkungszeit brachten wir den Durchfluß wieder in Gang. Eine kurzfristige Druckerhöhung erwies sich als günstig um Schleimteilchen und Luftbläschen hinauszuspülen. Nun wurden 25 Minuten lang im Abstand von je 5 Minuten Messungen des Flüssigkeitvolumens und der Herzfrequenz durchgeführt. Daneben beobachteten wir die Atembewegungen und bestimmten die Rektaltemperatur am Anfang und am Ende des Versuches.

D. ERGEBNISSE

I. Übersicht über die Versuchsreihen

Versuchsreihe 1	:	Physiologische Kochsalzlösung	
Versuchsreihe 2	:	Privin	0, 05 %
Versuchsreihe 3	:	Privin	0, 1 %
Versuchsreihe 4	:	Privin	0, 3 %
Versuchsreihe 5	:	Privin	0, 9 %
Versuchsreihe 6	:	Otriven	0, 1 %
Versuchsreihe 7	:	Nasivin	0, 05 %
Versuchsreihe 8	:	Tyzine	0, 1 %

II. Versuchsreihen und ihre graphische Darstellung

Vorbemerkung:

Bei jedem Versuch wurden 8 Messungen des Tropfenvolumens und der Herzfrequenz durchgeführt, und zwar in Abständen von je fünf Minuten. Zwischen der 2. und der 3. Messung ließen wir die Medikamente auf die Nasenschleimhaut der Versuchstiere einwirken.

Versuchsreihe 1 : Einzelergebnisse mit physiologischer Kochsalzlösung.

Versuch	Tropfenmenge/30 sek. bei Messung:								Temp.	Temp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	Anf.	Ende
Nr. 1	3, 2	3, 5	3, 7	3, 5	3, 5	3, 3	3, 2	3, 2	35, 2	33, 5
Nr. 2	3, 8	3, 8	4, 0	3, 9	3, 8	3, 8	3, 7	3, 6	34, 5	32, 8
Nr. 3	3, 0	2, 9	3, 1	3, 0	2, 9	2, 8	2, 8	2, 7	33, 0	31, 5
Durchschnitt:	3, 3	3, 4	3, 6	3, 5	3, 4	3, 3	3, 2	3, 2	34, 2	32, 6

Durchschnittliche Zunahme um 5, 9 %

Versuch	Herzfrequenz/min. bei Messung:							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. 1	320	320	320	310	310	300	300	300
Nr. 2	300	300	300	300	290	290	290	290
Nr. 3	330	320	320	320	310	310	310	310
Durchschnitt:	317	313	313	310	303	300	300	300

Durchschnittliche Abnahme um 4, 3 %

Versuchsreihe 1 : Sammelkurve aus 3 Versuchen

Medikament : Physiologische Kochsalzlösung

Ausgangswerte :

Flüssigkeitsvolumen: 3, 3 ml/30 sek. Tendenz steigend

Herzfrequenz : 317/min Tendenz fallend

Rektaltemperatur : 34, 2°C

Kurve (M): Von der 10. bis zur 15. Versuchsminute unterbrachen wir den Flüssigkeitsdurchfluß durch die Nase und ließen an Stelle eines Vasokonstringens eine physiologische Kochsalzlösung auf die Nasenschleimhaut einwirken. Danach stieg das Volumen um 0, 2 ml

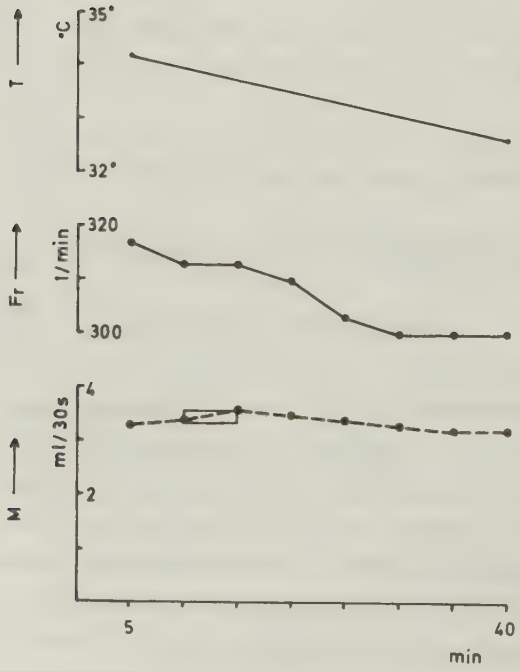
gering an, was wahrscheinlich auf die kurzfristige Druckerhöhung am Ende der Einwirkungszeit zurückzuführen ist. Die Kurve sinkt bis unter den Ausgangswert ab.

Kurve (Fr): Die Herzfrequenz nimmt etwas unregelmäßig bis auf 300 Schläge/min ab.

Kurve (T): Temperaturverlust von 1,6 °C.

Legende:

T = Rektaltemperatur in °C
Fr = Herzfrequenz in Zahl/min
M = Tropfenmenge in ml/30 sek



Versuchsreihe 2 : Einzelergebnisse mit Privin 0, 05 %

Versuch	Tropfenmenge/30 sek. bei Messung								Temp.	Temp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	Anf.	Ende
Nr. 1	6, 9	6, 0	7, 5	7, 3	6, 6	6, 4	6, 1	6, 1	34, 5	33, 0
Nr. 2	3, 9	3, 6	3, 6	3, 3	3, 3	3, 1	3, 0	3, 0	33, 0	32, 0
Nr. 3	5, 1	3, 6	4, 8	4, 4	4, 0	3, 8	3, 5	3, 5	33, 0	31, 5
Nr. 4	3, 8	3, 6	5, 1	4, 8	4, 5	4, 5	3, 9	3, 5	33, 0	31, 6
Nr. 5	2, 9	2, 4	3, 1	3, 2	3, 0	2, 6	2, 5	2, 5	34, 0	33, 5
Nr. 6	3, 0	2, 8	3, 0	3, 0	2, 9	2, 9	3, 0	3, 0	30, 0	28, 2
Nr. 7	2, 5	2, 7	3, 3	3, 0	3, 0	2, 7	2, 6	2, 6	34, 0	32, 5
Nr. 8	4, 0	3, 8	4, 7	4, 2	4, 0	4, 0	3, 8	3, 6	36, 0	35, 0
Nr. 9	4, 8	4, 2	4, 8	4, 5	4, 3	4, 2	4, 2	4, 0	35, 0	33, 5
Durch-schnitt:	4, 1	3, 6	4, 4	4, 2	4, 0	3, 8	3, 7	3, 5	33, 5	32, 3

Durchschnittliche Zunahme um 22, 5 %

Versuch	Herzfrequenz/min. bei Messung:							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. 1	270	270	270	280	280	280	280	280
Nr. 2	330	330	320	320	310	310	310	300
Nr. 3	330	320	310	310	300	300	300	300
Nr. 4	250	240	230	240	240	240	240	240
Nr. 5	300	310	310	310	300	300	300	300
Nr. 6	290	270	270	270	260	260	260	260
Nr. 7	310	310	310	290	290	280	280	270
Nr. 8	320	330	330	320	320	320	320	320
Nr. 9	270	270	280	280	280	280	280	280
Durch-schnitt:	297	293	291	291	287	286	286	282

Durchschnittliche Abnahme um 3, 9 %

Versuchsreihe 2 :

Sammelkurve aus 9 Versuchen mit PRIVIN-Lösung 0, 05 %

Ausganswerte:

Flüssigkeitsvolumen: 4, 1 ml/30 sek Tendenz fallend

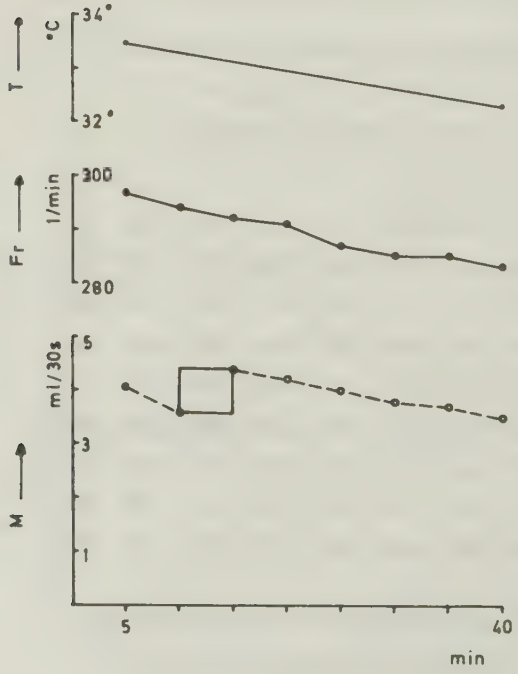
Herzfrequenz : 297/min Tendenz fallend

Rektaltemperatur : 33, 5° C

Kurve (M): Volumenzunahme nach Privineinwirkung um 0, 8 ml. Geradliniger Abfall bis unter den Ausgangswert.

Kurve (Fr): Die Frequenz nimmt gleichmäßig um 14 Schläge ab.

Kurve (T): Temperaturverlust von 1, 2° C.



Versuchsreihe 3 : Einzelergebnisse mit Privin 0, 1 %

Versuch	Tropfenmenge/30 sek. bei Messung:								Temp.	Temp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	Anf.	Ende
Nr. 1	3, 4	3, 0	9, 0	9, 8	9, 8	10, 0	9, 5	9, 1	35, 0	33, 3
Nr. 2	3, 0	3, 0	5, 0	6, 0	5, 5	4, 7	4, 5	4, 7	33, 8	32, 5
Nr. 3	3, 9	4, 0	6, 8	7, 0	6, 8	6, 8	6, 3	6, 2	31, 7	31, 4
Nr. 4	4, 4	4, 4	6, 4	6, 3	6, 0	5, 8	5, 7	5, 5	33, 0	31, 2
Nr. 5	3, 5	3, 3	7, 0	6, 5	6, 0	5, 6	5, 5	5, 2	31, 8	31, 0
Nr. 6	4, 0	4, 0	8, 0	8, 7	8, 0	7, 3	6, 0	5, 7	33, 0	31, 9
Nr. 7	2, 5	2, 5	5, 0	4, 5	4, 2	3, 7	3, 5	3, 3	32, 9	31, 5
Nr. 8	3, 4	3, 0	7, 7	7, 0	6, 2	5, 8	5, 3	4, 9	32, 5	30, 9
Nr. 9	2, 6	2, 5	5, 0	4, 6	4, 0	3, 4	4, 1	3, 0	32, 5	30, 5
Nr. 10	1, 5	1, 5	4, 5	4, 3	4, 5	4, 3	4, 1	4, 0	34, 0	33, 0
Nr. 11	3, 4	3, 5	5, 8	5, 6	5, 3	5, 1	4, 8	4, 5	36, 0	35, 2
Nr. 12	2, 5	2, 2	6, 2	6, 4	6, 3	6, 1	6, 1	5, 8	36, 0	34, 0
Nr. 13	3, 0	3, 1	6, 0	6, 7	6, 9	6, 9	6, 7	6, 5	31, 0	39, 5
Durch-schnitt:	3, 2	3, 1	6, 3	6, 4	6, 1	5, 8	5, 5	5, 3	33, 3	31, 9

Durchschnittliche Zunahme um 103, 2 %

Versuch	Herzfrequenz/min. bei Messung:							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. 1	280	290	280	280	280	280	280	280
Nr. 2	300	300	290	290	280	280	280	280
Nr. 3	310	310	320	320	320	320	320	320
Nr. 4	280	280	260	260	250	260	270	280
Nr. 5	300	300	290	290	290	280	280	280
Nr. 6	300	300	280	290	300	300	300	290
Nr. 7	300	300	300	300	300	300	300	300
Nr. 8	240	240	230	230	230	230	230	240
Nr. 9	320	320	310	310	310	310	310	300
Nr. 10	330	330	320	320	320	320	320	320
Nr. 11	220	200	220	200	230	230	230	230
Nr. 12	340	340	320	310	290	290	290	290
Nr. 13	300	300	280	270	270	270	260	260
Durch-schnitt	294	293	285	284	282	282	282	282

Durchschnittliche Abnahme um 3, 9 %

Versuchsreihe 3 :

Sammelkurve aus 13 Versuchen mit PRIVIN-Lösung 0, 1 %

Ausgangswerte:

Flüssigkeitsvolumen: 3, 2 ml/30 sek Tendenz fallend

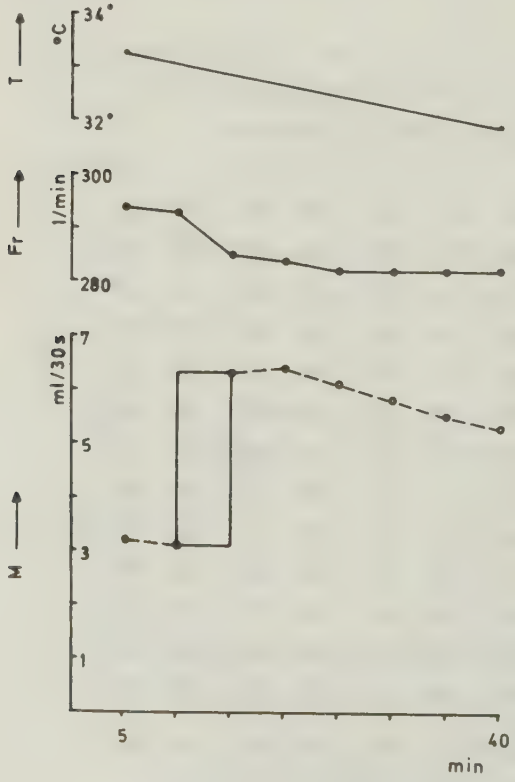
Herzfrequenz : 294/min Tendenz fallend

Rektaltemperatur : 33, 3 ^{o} C

Kurve (M): Nach Privineinwirkung verdoppelt sich die Tropfflüssigkeit und nimmt dann langsam ab.

Kurve (Fr.): Die Herzfrequenz hat abfallenden Charakter während der Medikamentation.

Kurve (T): Temperaturverlust von 1, 4 ^{o} C.



Versuchsreihe 4 : Einzelergebnisse mit Privin 0, 3 %

Versuch	Tropfenmenge/30 sek. bei Messung:								Temp.	Temp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	Anf.	Ende
Nr. 1	1, 5	1, 5	3, 8	3, 8	3, 6	3, 6	3, 4	3, 4	36, 0	34, 0
Nr. 2	1, 9	2, 0	3, 4	3, 2	3, 1	3, 1	3, 1	3, 1	34, 8	33, 2
Nr. 3	1, 7	2, 0	3, 9	3, 6	3, 5	3, 5	3, 3	3, 3	35, 0	33, 5
Nr. 4	1, 5	1, 5	4, 8	5, 0	4, 7	4, 5	4, 5	4, 5	34, 0	33, 5
Nr. 5	2, 2	2, 5	4, 3	4, 1	4, 0	4, 2	4, 1	4, 2	33, 5	32, 5
Nr. 6	2, 0	2, 0	4, 6	4, 6	4, 6	4, 5	4, 5	4, 3	35, 5	34, 2
Nr. 7	2, 5	2, 5	6, 9	6, 5	5, 0	4, 2	4, 0	3, 8	33, 0	30, 5
Nr. 8	2, 4	2, 6	4, 0	3, 8	3, 3	3, 1	2, 7	2, 7	34, 0	32, 5
Schnitt:	2, 0	2, 1	4, 5	4, 3	4, 0	3, 8	3, 7	3, 6	34, 5	32, 9

Durchschnittliche Zunahme um 109, 5 %.

Versuch	Herzfrequenz/min. bei Messung:							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. 1	320	320	270	280	290	290	270	280
Nr. 2	360	360	320	320	320	320	320	310
Nr. 3	330	330	300	300	290	300	300	290
Nr. 4	350	350	300	300	290	290	290	290
Nr. 5	340	340	290	290	280	280	280	280
Nr. 6	370	370	310	310	310	310	320	320
Nr. 7	250	250	220	210	210	200	190	180
Nr. 8	260	260	210	210	220	220	230	230
Schnitt:	310	310	277	277	276	276	275	272

Durchschnittliche Abnahme um 14 %

Versuchsreihe 4:

Sammelkurve aus 8 Versuchen mit PRIVIN-Lösung 0, 3 %

Ausgangswerte:

Flüssigkeitsvolumen: 2, 0 ml/30 sek Tendenz steigend

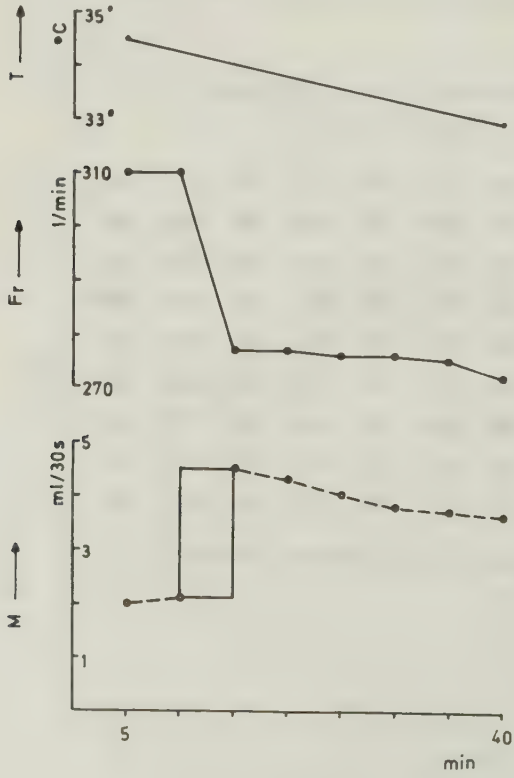
Herzfrequenz : 310/min Tendenz gleichbleibend

Rektaltemperatur : 35, 5 ^{o} C

Kurve (M): PRIVIN 0, 3 % bewirkt eine gute Abschwellung.
Die Volumenzunahme beträgt 2, 4 ml. Anschließend langsame Abnahme der Nasendurchgängigkeit.

Kurve (Fr): Starke Herzschlagabnahme während der Einwirkungsdauer um 33 Schläge.

Kurve (T): Temperaturverlust von 1.6 ^{o} C



Versuchsreihe 5: Einzelergebnisse mit Privin 0, 9 %

Versuch	Tropfenmenge/30 sek. bei Messung:								Temp.	Temp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	Anf.	Ende
Nr. 1	3, 0	3, 1	4, 1	4, 5	4, 8	4, 3	4, 0	3, 5	36, 0	34, 0
Nr. 2	2, 0	2, 0	3, 1	3, 5	3, 4	3, 1	2, 5	2, 3	30, 0	29, 0
Nr. 3	1, 6	1, 7	3, 2	3, 4	3, 3	3, 1	3, 0	3, 0	34, 5	33, 5
Nr. 4	1, 8	2, 0	3, 0	3, 2	3, 8	3, 7	3, 4	2, 1	35, 0	33, 8
Nr. 5	3, 5	3, 5	5, 5	5, 7	6, 0	5, 6	5, 8	5, 8	34, 0	32, 5
Nr. 6	2, 0	1, 8	5, 7	6, 5	6, 0	5, 4	4, 9	4, 8	36, 0	34, 5
Nr. 7	2, 7	2, 5	3, 1	4, 4	4, 8	4, 6	4, 5	4, 3	35, 5	33, 5
Nr. 8	2, 5	2, 6	4, 0	4, 3	4, 6	4, 3	4, 0	3, 6	36, 5	34, 5
Nr. 9	3, 5	3, 7	4, 7	5, 1	5, 1	4, 9	4, 6	4, 5	32, 0	30, 5
Schnitt:	2, 5	2, 5	4, 0	4, 5	4, 5	4, 2	4, 0	3, 7	34, 4	32, 9

Durchschnittliche Zunahme um 80 %

Versuch	Herzfrequenz/min. bei Messung:							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. 1	270	280	200	190	200	200	200	190
Nr. 2	250	250	210	190	180	170	170	160
Nr. 3	350	350	310	300	300	290	290	290
Nr. 4	310	310	190	190	190	200	210	220
Nr. 5	300	300	250	250	230	210	220	200
Nr. 6	230	230	140	140	160	170	170	160
Nr. 7	290	290	190	190	190	200	200	210
Nr. 8	320	330	220	240	210	200	190	180
Nr. 9	310	310	250	240	230	220	210	220
Schnitt:	292	295	218	214	210	207	207	200

Durchschnittliche Abnahme um 47, 5 %.

Versuchsreihe 5:

Sammelkurve aus 9 Versuchen mit PRIVIN-Lösung 0, 9 %

Ausgangswerte:

Flüssigkeitsvolumen: 2, 5 ml/30 sek Tendenz gleichbleibend

Herzfrequenz : 292/min Tendenz steigend

Rektaltemperatur : 34, 4 ^{o} C

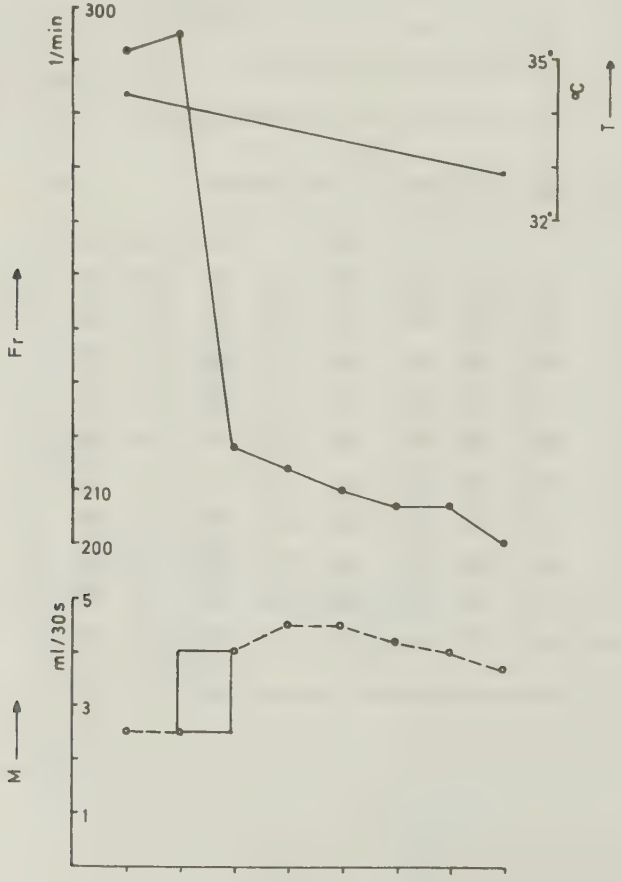
Kurve (M): Stärkste Abschwellung erst nach 10 Minuten.

Danach langsamer Abfall der Kurve.

Kurve (Fr): Privin 0, 9 % bewirkt eine sehr starke Bradykardy

während der Einwirkung.

Kurve (T): Temperaturverlust von 1, 5^{o} C.



Versuchsreihe 6 : Einzelergebnisse mit Otriven 0, 1 %

Versuch	Tropfenmenge/30 sek. bei Messung:								Temp.	Temp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	Anf.	Ende
Nr. 1	2, 7	2, 2	5, 5	6, 0	5, 6	5, 2	6, 3	6, 5	35, 0	33, 2
Nr. 2	4, 5	3, 8	7, 0	7, 8	7, 7	7, 2	7, 0	6, 8	34, 5	32, 5
Nr. 3	3, 0	2, 8	5, 5	6, 0	5, 8	6, 0	5, 7	5, 4	34, 5	33, 0
Nr. 4	3, 8	3, 8	5, 0	5, 2	4, 7	4, 7	4, 3	4, 1	36, 5	35, 0
Nr. 5	2, 3	1, 8	3, 5	3, 7	3, 7	3, 6	3, 6	3, 0	34, 0	31, 5
Nr. 6	3, 9	3, 6	5, 2	4, 9	4, 9	4, 7	4, 5	4, 3	35, 5	33, 5
Nr. 7	1, 9	1, 3	2, 7	2, 5	2, 3	2, 1	2, 0	2, 0	31, 5	30, 2
Schnitt:	3, 1	2, 6	4, 9	5, 1	4, 9	4, 8	4, 8	4, 6	34, 5	32, 7

Durchschnittliche Zunahme um 96 %

Versuch	Herzfrequenz/min. bei Messung:							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. 1	360	360	350	340	340	340	340	340
Nr. 2	270	270	260	260	250	250	250	250
Nr. 3	360	350	350	340	340	340	340	330
Nr. 4	290	270	260	270	260	260	250	240
Nr. 5	290	290	280	280	280	280	260	260
Nr. 6	340	330	340	350	360	360	360	350
Nr. 7	330	330	330	320	320	320	320	320
Schnitt:	320	314	310	309	307	307	304	300

Durchschnittliche Abnahme um 6, 6 %

Versuchsreihe 6:

Sammelkurve aus 7 Versuchen mit OTRIVEN-Lösung 0, 1 %

Ausgangswerte:

Flüssigkeitsvolumen: 3, 1 ml/30 sek Tendenz fallend

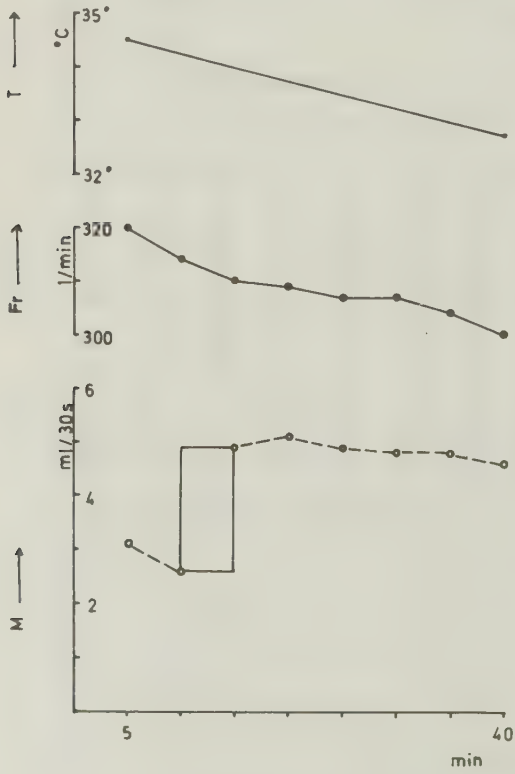
Herzfrequenz : 320/min Tendenz fallend

Rektaltemperatur : 34, 5 ^{o} C

Kurve (M): Kräftige Volumenzunahme der Tropfflüssigkeit um fast das Doppelte und sehr langsamer Abfall.

Kurve (Fr): Allmähliche Frequenzabnahme. Kein verstärkter Abfall während der Applikationszeit.

Kurve (T): Temperaturverlust von 1, 8 ^{o} C.



Versuchsreihe 7 : Einzelergebnisse mit Nasivin 0, 05 %

Versuch	Tropfenmenge/30 sek. bei Messung								Temp.	Temp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	Anf.	Ende
Nr. 1	3, 0	3, 0	6, 5	6, 9	6, 9	6, 7	6, 5	6, 5	32, 5	30, 7
Nr. 2	5, 4	5, 9	7, 8	7, 8	7, 5	7, 3	7, 0	6, 7	33, 5	32, 5
Nr. 3	1, 7	1, 8	2, 9	2, 9	2, 9	2, 9	2, 7	2, 5	34, 5	33, 0
Nr. 4	3, 5	3, 0	4, 4	4, 3	4, 3	4, 3	4, 0	3, 8	34, 0	32, 8
Nr. 5	5, 1	4, 9	6, 5	6, 4	5, 9	5, 3	5, 3	5, 1	33, 8	32, 2
Nr. 6	3, 9	3, 6	5, 7	5, 4	5, 3	5, 1	4, 6	4, 3	35, 0	33, 5
Nr. 7	5, 0	4, 9	6, 6	6, 6	6, 3	6, 0	5, 3	5, 0	33, 5	32, 3
Nr. 8	4, 5	4, 7	6, 5	6, 4	6, 1	6, 2	5, 9	5, 5	33, 8	31, 0
Schnitt:	4, 0	4, 0	5, 9	5, 8	5, 6	5, 5	5, 2	4, 9	33, 8	32, 3

Durchschnittliche Zunahme um 47, 5 %

Versuch	Herzfrequenz/min bei Messung:							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. 1	330	320	310	310	310	310	300	300
Nr. 2	300	300	290	290	290	290	290	290
Nr. 3	320	310	300	300	300	300	290	290
Nr. 4	270	260	270	270	270	270	270	270
Nr. 5	330	320	310	310	300	300	300	290
Nr. 6	290	290	290	290	290	280	280	280
Nr. 7	310	310	300	300	300	300	300	290
Nr. 8	340	330	320	320	320	310	310	300
Schnitt:	310	305	299	299	299	296	292	289

Durchschnittliche Abnahme um 7, 3 %

Versuchsreihe 7:

Sammelkurve aus 9 Versuchen mit NASIVIN-Lösung 0, 05 %

Ausgangswerte:

Flüssigkeitsvolumen: 4 ml/30 sek Tendenz gleichbleibend

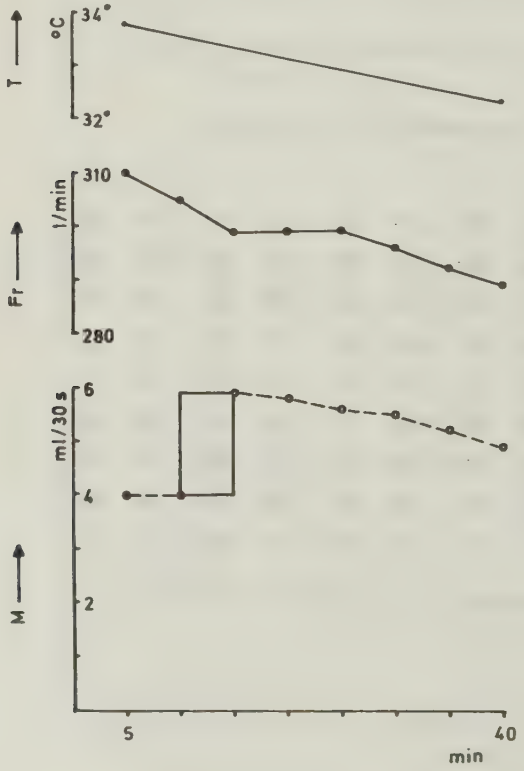
Herzfrequenz : 310/min Tendenz fallend

Rektaltemperatur : 33, 8 ^{o} C

Kurve (M): Zunahme der Tropfflüssigkeit um knapp 2 ml und langsamer Rückgang um 1 ml während 25 Minuten.

Kurve (Fr): Die Frequenz sinkt bis zur 15. Minute ab, bleibt 10 Minuten konstant, um weiter abzufallen.

Kurve (T): Temperaturverlust von 1, 5 ^{o} C.



Versuchsreihe 8 : Einzelergebnisse mit Tyzine 0, 1 %

Versuch	Tropfenmenge/30 sek. bei Messung:								Temp.	Temp.
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Nr. 1	2, 4	2, 1	4, 2	4, 1	3, 6	3, 5	3, 2	2, 9	35, 0	33, 0
Nr. 2	2, 3	1, 9	3, 7	3, 7	3, 4	3, 2	2, 5	2, 1	34, 5	32, 0
Nr. 3	2, 8	2, 9	5, 8	5, 3	4, 7	4, 2	3, 6	3, 4	34, 5	32, 5
Nr. 4	3, 2	3, 1	4, 7	4, 5	4, 1	4, 0	3, 9	3, 9	34, 0	32, 5
Nr. 5	2, 8	2, 5	3, 8	3, 7	3, 4	3, 2	3, 5	3, 1	34, 0	32, 0
Nr. 6	2, 5	2, 8	4, 1	4, 0	3, 8	3, 7	3, 5	3, 4	34, 5	32, 5
Nr. 7	3, 4	3, 0	4, 5	4, 8	4, 8	4, 8	3, 6	3, 2	35, 5	33, 0
Nr. 8	3, 0	2, 4	4, 6	3, 9	3, 6	2, 7	2, 6	2, 1	36, 0	34, 5
Schnitt:	2, 8	2, 6	4, 4	4, 3	3, 9	3, 7	3, 3	3, 0	34, 7	32, 7

Durchschnittliche Zunahme um 69, 2 %

Versuch	Herzfrequenz/30 sek bei Messung:							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. 1	320	320	320	310	310	300	290	290
Nr. 2	290	290	290	290	290	290	290	290
Nr. 3	260	260	270	270	270	270	270	270
Nr. 4	250	250	250	250	240	230	230	220
Nr. 5	330	340	330	330	330	330	330	330
Nr. 6	280	280	270	270	260	250	250	270
Nr. 7	280	290	270	270	280	280	290	290
Nr. 8	260	270	260	270	270	270	270	270
Schnitt:	284	287	282	282	281	277	277	279

Durchschnittliche Abnahme um 2, 9 %.

Versuchsreihe 8 :

Sammelkurve aus 8 Versuchen mit TYZINE-Lösung 0, 1 %

Ausgangswerte:

Flüssigkeitsvolumen: 2, 8 ml/30 sek Tendenz fallend

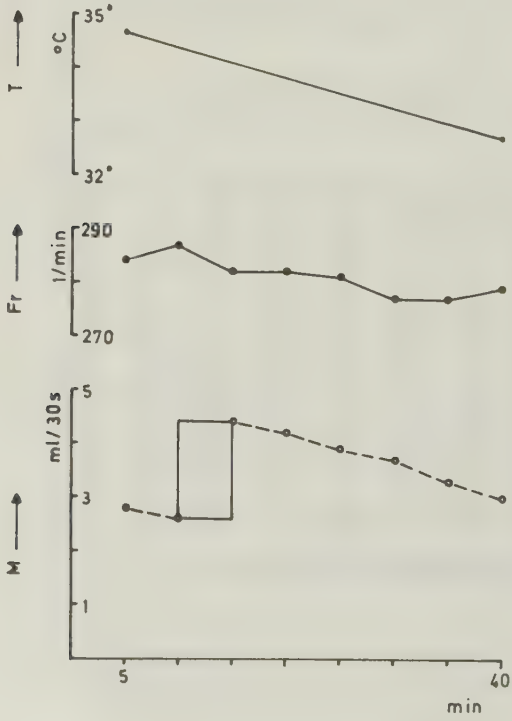
Herzfrequenz : 284/min Tendenz steigend

Rektaltemperatur : 34, 7 ° C.

Kurve (M): Tyzine bringt einen verstärkten Flüssigkeitsdurchfluß von 1, 8 ml. Absinken während 25 Minuten bis wenig über die Ausgangsmenge.

Kurve (Fr): Etwas unregelmäßiger Verlauf mit leichtem Abfall.

Kurve (T): Temperaturverlust von 2, 0 ° C.



E. DISKUSSION

I. Besprechung der Ergebnisse

1. Die Wirkung physiologischer Kochsalzlösung.

Diese Versuche sollten das Verhalten der Tiere ohne medikamentöse Beeinflussung unter denselben Bedingungen widergeben, die während der übrigen Untersuchungen angewendet wurden. Dabei stellten wir nur eine unbedeutende Steigerung der Tropfenmenge fest, die sicherlich auf die Methodik zurückzuführen ist (s. Abb. 3). Die kurzfristige Druckerhöhung, die nötig war, um den während der Einwirkungsdauer gestoppten Durchfluß wieder in Gang zu bringen, hatte eine Kompression der Nasenschleimhaut und somit für die Dauer der Druckerhöhung einen Mehrdurchfluß zur Folge.

Daneben fiel uns auf, daß die Herzfrequenz der Tiere in narkotisiertem und operiertem Zustand allmählich absank (s. Abb. 4). Der Grund dafür ist wohl der, daß sich die Meerschweinchen vor und während der Injektion des Narkosemittels in einem Erregungszustand befanden, der sich dann während des Versuches langsam zurückbildet. Dasselbe wäre auch zur Körpertemperatur zu sagen. Sie nahm langsam ab, obgleich wir mit Zellstofflagen und einer 100 Watt-Birne einer Unterkühlung von außen entgegen wirkten.

2. Ergebnisse mit Privin verschiedener Konzentration

a. Die Wirkung auf die Nasenschleimhaut

Die graphische Darstellung (s. Abb. 3) zeigt die vasokonstriktorische Wirkung der verschieden konzentrierten Privin-Lösungen.

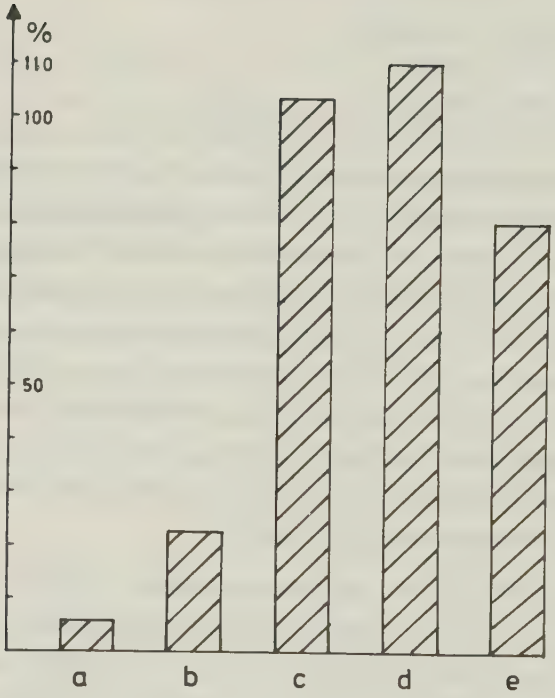


Abb. 3

Zunahme der Tropfenmenge nach Privin verschiedener Konzentration in %.

a: physiologische Kochsalzlösung

b: Privin 0, 05 %

c: Privin 0, 1 %

d: Privin 0, 3 %

e: Privin 0, 9 %

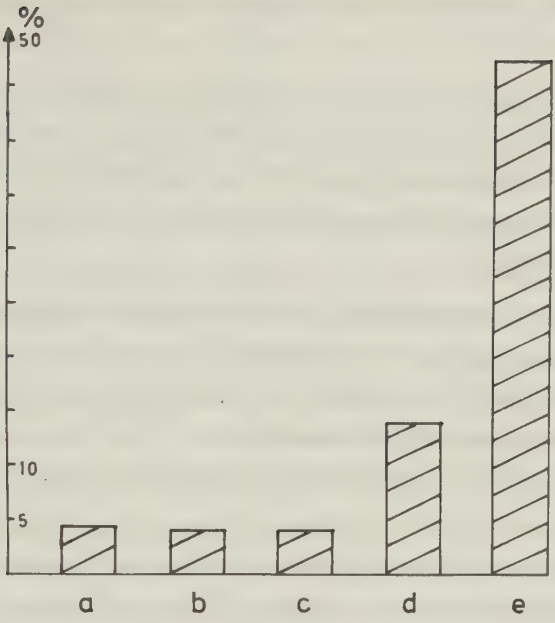


Abb. 4

Abnahme der Herzfrequenz nach Privin verschiedener Konzentration in %.

a: physiologische Kochsalzlösung

b: Privin 0, 05 %

c: Privin 0, 1 %

d: Privin 0, 3 %

e: Privin 0, 9 %

Die maximale Zunahme der Tropfflüssigkeit wurde in Prozenten angegeben.

Während die 0, 05 %ige Lösung lediglich eine Zunahme von 22, 5 % bewirkt, steigerte sich bei 0, 1 %igem Privin das Durchflußvolumen um 103 %. Vergleichen wir damit den Abschwellungseffekt der dreimal stärker konzentrierten 0, 3 %igen Lösung, so liegt dieser nur um rund 6 % höher.

Die sehr starke Konzentration von 0, 9 % erreicht mit 80 % Steigerung zur Ausgangsmenge nicht einmal mehr die Wirkung von 0, 1 %igem Privin. Dabei wurde die maximale Wirkung erst bei der zweiten Messung nach Medikamentengabe beobachtet.

b. Die Allgemeinwirkung, insbesondere die Beeinflussung der Herzfrequenz.

Die Imidazolidine bewirken beim Menschen einen Widerstandshochdruck mit Abnahme der Herzschlagfolge. Zu dieser Auffassung kamen BIESALSKI und Mitarbeiter, HARTMANN und Mitarbeiter, MECHELKE und Mitarbeiter.

Wir konnten bei 0, 05 %igem Privin keine, bei 0, 1 %iger Lösung leichte Nebenerscheinungen feststellen. Die Atmung der Tiere war nicht immer regelmäßig, die Herzfrequenz fiel während der Einwirkungszeit leicht ab, um dann annähernd konstant zu bleiben. Der Frequenzverlust war jedoch nicht größer als bei den Versuchen mit physiologischer Kochsalzlösung und 0, 05 %iger Lösung (s. Abb. 4).

Bei Privin 0, 3 % beobachteten wir bei kleinen Tieren bereits stärkere Unregelmäßigkeiten bei der Atmung. Während der Einwirkungszeit trat eine Verzögerung der Herzschlagfolge um ungefähr 15 % ein. (s. Abb. 4).

Eine schwere Beeinflussung von Atmung und Herzfrequenz bewirkte die 0, 9 %ige Privin-Lösung. Die Frequenz nahm im Durchschnitt um fast 50 % ab. Die Wirkung auf die Atmung ging soweit, daß zwei Tiere während des Versuches einem Atemstillstand erlagen. Diese beiden Versuche wurden in der Sammelkurve nicht berücksichtigt.

c. Vergleich der Privin-Wirkung bei verschiedener Konzentration

Die auch bei der Patientenbehandlung gebräuchliche 0, 1 %ige Lösung hatte im Tierversuch die beste abschwellende Wirkung ohne nennenswerte Atem- und Herztätigkeitsbeeinflussung, während die 0, 05%ige Lösung in unseren Versuchen nur einen schwachen und kurzen vasokonstruktorischen Effekt hatte.

Privin-Lösung 0, 3 % bringt im Vergleich zur 0, 1 %igen Lösung nur eine geringfügig bessere Abschwellung auf Kosten stärkerer Allgemeinreaktionen. Am meisten machten sich Bradykardie und Atemstörungen bei Privin 0, 9 % bemerkbar, die abschwellende Wirkung dagegen wurde geringer.

Wir kamen zu der Auffassung, daß bei höheren Konzentrationen als 0, 1 % die lokale Wirkung ungefähr in dem Maße abnimmt, in welchem die Allgemeinerscheinungen zunehmen.

Über die Wirkungsdauer wäre zu sagen, daß außer der 0, 05 %igen Privin-Lösung alle anderen angewandten Konzentrationen länger als 25 Minuten wirkten.

Der Frage nach einer reaktiven Hyperämie konnte bei uns aus versuchstechnischen Gründen nicht nachgegangen werden.

3. Ergebnisse mit Otriven 0, 1 %, Nasivin 0, 05 % und Tyzine 0, 1 %

a. Die Wirkung auf die Nasenschleimhaut.

Die abschwellende Wirkung dieser drei Imidazolidinabkömmlinge auf die Nasenschleimhaut des Meerschweinchens war von unterschiedlicher Stärke. Abbildung 5 zeigt die Zunahme der Flüssigkeitsmenge nach Einwirkung oben genannter Präparate im Vergleich zu Privin 0, 1 % und 0, 9 %iger Kochsalzlösung.

Die Darstellung zeigt, daß Otriven dem Privin kaum nachsteht. Bei Nasivin verzeichneten wir eine Volumenzunahme von rund 50 %, Tyzine brachte einen Mehrdurchfluß von beinahe 70 %.

Daneben beobachteten wir nach Tyzine-Einwirkung einen bei den anderen Mitteln weniger festgestellten Schleimabfluß, was auf eine schleimlösende Wirkung des Tyzine hindeuten könnte.

b. Die Allgemeinwirkung, insbesondere die Beeinflussung der Herzfrequenz

Die Atmung war bei allen Versuchen ziemlich regelmäßig und zeigte keine nennenswerten Abweichungen. Die Verminderung der Herzschlagfolge in Gegenüberstellung zu 0, 1 %iger Privin-Lösung und 0, 9 %iger Kochsalzlösung macht die graphische Darstellung deutlich (s. Abb. 6).

Während der Einwirkungszeit sinkt die Herzfrequenz bei keinem der Präparate stärker als 7 % ab. Die geringen prozentualen Unterschiede sind möglicherweise auf die verschiedenen Ausgangsfrequenzen zurückzuführen. Diese wiederum scheinen in Zusammenhang zum Körpergewicht zu stehen. Bei der Versuchsreihe mit Tyzine wurden mit einem Durchschnittsgewicht von 440 g die schwersten Tiere verwendet. Die Anfangsfrequenz lag bei 290/min. Die Meerschweinchen, die für die Otriven- und Nasivinversuche zur Verfügung standen,

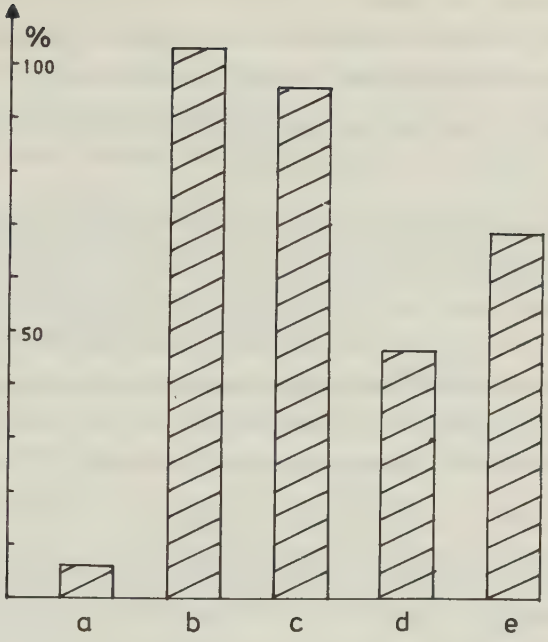


Abb. 5

Zunahme der Tropfenmenge in %.

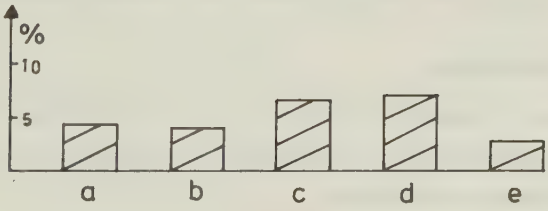


Abb 6

Abnahme der Herzfrequenz in %

a: physiologische Kochsalzlösung

b: Privin 0, 1 %

c: Otriven 0, 1 %

d: Nasivin 0, 05 %

e: Tyzine 0, 1 %

waren kleiner und wogen 350 - 380 g. Die Herzfrequenz war mit 310 - 320 Schlägen jedoch höher. Diese Beobachtung deutet auf eine größere Empfindlichkeit jüngerer Tiere hin.

c. Vergleich der Wirkung von Privin 0, 1 %, Otriven 0, 1 %, Nasivin 0, 05 % und Tyzine 0, 1 %.

In der lokalen Wirksamkeit auf die Nasenschleimhaut standen sich Privin und Otriven sehr nahe. (s. Abb. 5). Die maximale Abschwellung scheint jedoch bei Otriven etwas länger anzuhalten. Tyzine dagegen hat einen schwächeren und kürzeren Abschwellungseffekt, was auch NAUMANN intravitalmikroskopisch nachweisen konnte. Nasivin verursachte eine noch etwas schwächere, aber dafür länger anhaltende Vasokonstriktion als Tyzine.

Als schleimlösend zeichnete sich Tyzine aus.

Eine genaue Wertung der Herztätigkeitsbeeinflussung war mit unserer Methode nicht durchführbar. Es kann jedoch gesagt werden, daß alle vier Präparate ohne eine wesentliche Bradykardie zu verursachen mehr oder weniger stark schleimhautabschwellend wirkten. In wenigen Fällen sind bei sehr kleinen Tieren, die weniger als 300 g wogen, Beeinträchtigungen der Atmung und der Herztätigkeit beobachtet worden.

II. Kritische Beurteilung:

Um genauere Aussagen machen zu können wäre es nötig, das Tiermaterial so auszuwählen, daß sämtliche Versuchstiere die gleichen Voraussetzungen mitbringen.

Die Tiere sollten aus demselben Stall stammen und möglichst gleichaltrig sein. Ihr Gesundheitszustand, besonders die Beschaffenheit der Nasenhöhle und der Schleimhaut sollten einer vorhergehenden Untersuchung unterzogen werden, um mögliche Abweichungen von der Norm

auszuschalten.

Da wir immer die ganzen Nasenlumina mit der zu testenden Lösung füllten, war nicht gewährleistet, daß bei sämtlichen Versuchen dieselbe Menge an Medikamentenlösung zur Wirkung kam. Sie richtete sich nach dem entsprechenden Nasenvolumen.

Wir mußten den Nasendurchfluß während der medikamentösen Einwirkung unterbrochen halten. Dabei änderte sich der Druck auf die Nasenschleimhaut. Nach 5 Minuten Einwirkung wurde mit der Tropfflüssigkeit das Vasokonstringens herausgespült.

Ferner wurde bei unregelmäßiger Atmung das Abtropfen der Flüssigkeit aus den Nasenlöchern beeinträchtigt. Es kam auch vor, daß gegen Ende des Versuches ein Krampfen einsetzte, welches zu einem völligen Zurückhalten der Tropfflüssigkeit führte.

Die Herzfrequenz bestimmten wir in 6 Sekunden langen Messungen und durch Multiplikation mit dem Faktor 10, so daß Fehler von der Größe 10 möglich sind.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An narkotisierten Meerschweinchen wird die lokale und allgemeine Wirkung einiger Imidazolidine verschiedener Konzentration untersucht. Dazu wird physiologische Kochsalzlösung unter konstantem Druck durch die Nasenhöhle der Tiere geleitet. Die Volumenänderung der durchgeflossenen Flüssigkeit nach Einwirkung der verschiedenen Lösungen gibt Aufschluß über die schleimhautabschwellende Wirkung der Pharmaka. Gleichzeitig wird die Herzfrequenz registriert und die Atmung beobachtet.

Zur Untersuchung kommen folgende Lösungen: Privin 0, 05 %, Privin 0, 1 %, Privin 0, 3 %, Privin 0, 9 % sowie Otriven 0, 1 %, Nasivin 0, 05 % und Tyzine 0, 1 %.

Privin 0, 1 %, Otriven, Nasivin und Tyzine verursachen eine mehr oder weniger starke Schleimhautabschwellung ohne wesentliche Allgemeinwirkung. Bei sehr jungen Tieren treten gelegentlich Atem- und Herztätigkeitsbeeinflussung auf.

In dem Maße, in welchem bei stärkeren Privinkonzentrationen wie 0, 3 % und 0, 9 % Allgemeinreaktionen wie Atemstörungen und Bradykardie zunehmen, beobachten wir eine Abnahme der vasokonstriktorischen Wirkung. Sie ist bei 0, 9 %igem Privin nur noch halb so groß wie bei 0, 1 %iger Lösung.

Privin 0, 05 % bringt in unseren Versuchen eine nur sehr schwache und kurz andauernde Abschwellung.

Die Frage nach der Wirkungsdauer und nach einer möglichen reaktiven Hyperämie wird aus versuchstechnischen Gründen nicht behandelt.

G. LITERATURVERZEICHNIS

BAER, M.: Behandlungsversuche mit neuen Arzneimitteln.
Mschr. Ohrenheilkunde 75, 503 (1941)

BIESALSKI, P. und K. MARQUARDT: Zur Behandlung der Rhinitis im frühen Kindesalter.
Schweiz. med. Wschr. 89, 510 - 512 (1959)

CHATELET, I.: Essais cliniques du chlorhydrate d'oxymétazoline.
Progr. méd. (Paris) 93, 321 - 323 (1965)

CRAVER, B. N., CHASE, H. F. and F. F. YONKMAN:
Pharmacological studies of a new vasokonstrictor.
J. Pharmacol. exp. Ther. 82, 42 (1944)

DRILL, V. A.: Pharmacology in Medicine, 2nd Edition,
Mc Graw-Hill Book Company, New York/Toronto/Lond. 1958

EICHHOLZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 8. Auflage, Springer
Berlin/Göttingen/Heidelberg 1955

GADDUM, J. H.: Pharmacology, 5th Edition, Oxfort University
Press, London 1959

GOODMANN, L. S. and A. GILMAN: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 3rd Edition, The Macmillan Company,
New York 1965

GRAVES, I. W.: Clinical experience with a new nasal decongestants.
Eye, Ear, Nose, Thr. Monthly 34, 670 (1955)

HARTMANN, M. und H. ISLER: Chemische Konstitution und pharmakologische Wirksamkeit von in 2-Stellung substituierte Imidazolidinen.
Arch. exp. Path. Pharmak. 192, 141 - 154 (1939)

HELWIG, B.: Moderne Arzneimittel, 2. Auflage Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart 1961

HILD, A. M.: Privin-Ciba
Schweiz. med. Wschr. 71, 557 - 573 (1941)

HLADIK, F.: Erfahrungen mit einem neuen gefäßaktiven und schleimhautabschwellenden Präparat.
Wien med. Wschr. 113, 862 - 863 (1963)

HOTOVY, R., ENENKEL, H. I., GILLISSEN, I., JAHN, U., KIESER, H., KRAFT, H. G., MÜLLER-CALGAN, H., SOMMER, S. und H. WAHLIG: Zur Pharmakologie des Nasivin.
Arzneimittel-Forschung 11, 1016-1022 (1961)

KLUGER, H. A.: Beitrag zur Behandlung akuter und rezidivierender Schwellungszustände der Nasenschleimhaut.
Medizinische 40, 1875 - 1878 (1959)

KOCH, J.: Beitrag zur Wahl des gefäßverengenden Mittels in der Oto-Rhinologie.
Zbl. Hals-, Nas- und Ohrenheilkunde 39, 236 (1949)

KUHNKE, J.: Erfahrungen mit einem neuen schleimhautabschwellenden Mittel.
Ärztliche Praxis 13, 2693-94 (1961)

KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1966

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1966

LEGIER, J. F.: Vascular action of drugs on the nasal mucosa.
Arch. int. Pharmacodyn. 115, 201 (1958)

LEGLER, M.: Intoxikation durch Nasentropfen im Säuglings- und Kleinkindalter.
Dtsch. med. Wschr. 84, 69 - 70 (1959)

MALCHAIR, R., H. HAINAUT et F. BONNET: Intoxication par les produits vasoconstricteurs nasaux chez l'enfant
Rev. mêd. Liège 17, 823 - 827 (1962)

MATTHES, K.: Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden.
Thieme, Stuttgart 1950

MAURER, R.: Privin in der HNO-Heilkunde.
H. N. O. (Berl.) 1, 45 (1947)

MAURER, R.: Privin im Tierversuch als abschwellende Substanz der oberen Luftwege.
H. N. O. (Berl.) 1, 88 (1948)

MECHELKE, K. und E. NUSSER: Über die Änderung der Herzdynamik in Abhängigkeit von den physikalischen Kreislaufgrößen nach Privin und Otriven beim gesunden Menschen.
Arch. exp. Path. Pharmak. 209, 2 - 26 (1950)

MEIER, R. und R. MÜLLER, zit. nach Fürst R.: Privin als neuer gefäßverengender Zusatz zur Lokalanästhesie.
Öst. Z. Stomat. 49, 168 - 172 (1952)

MENGER, H. C.: Clinical evaluation of a new and superior topical vasoconstrictor Tyzine.
N. Y. med. J. 55, 812 1955: 56, 1279 (1956)

MESSEK, H.: Die Wirkung verschiedener Vasokonstriktoria auf einige Qualitäten der Nasenschleimhaut.
Mschr. Ohrenheilk. 96, 294-306 (1962)

MESSEK, H.: Klinische Erfahrungen mit dem Vasokonstriktor "Otrivin".
Wien. klin. Wschr. 74, 287-288 (1962)

MIODEK, J.: Erfahrungsbericht über Nasivin.
H. N. O. (Berl.) 10, 92 (1962)

MÖLLER, K.: Pharmakologie, 5. Auflage, Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1966

NAUMANN, H. H.: Die Mikrozirkulation in der Nasenschleimhaut. Thieme, Stuttgart 1961

NEISTADT, I.: Clinical trial of tetrahydrocoline hydrochloride. Arch. Otolaryng. 62, 143 (1955)

NUSCHE, W.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Vasokonstriktor in der Rhinologie.
H. N. O. (Berl.) 8, 341 - 343 (1960)

OLSON, I. A. and M. CARLOZZI: Observations on tyzine, a new nasal decongestant.
Eye, Ear, Nose, Thr. Monthly 35, 189 (1956)

PARISH, F. A.: A more effective and better tolerated nasal decongestant.
Med. Tms. (Lond) 82, 917 (1954), zit. n. Brainerd and Olmsted.

PELUSE, S.: An improved topical vasoconstrictor for the "stuffy nose". A prelim. evaluation of the use of Otrivin.
Eye, Ear, Nose, Thr. Monthly 38, 936 - 939 (1959)

POHLE, F. und H. SARRE: Der Wirkungsmechanismus eines neuen peripheren Kreislaufmittels im Vergleich mit Veritol und Sympatol beim Menschen.
Arch. exp. Path. Pharmak. 196, 408 (1940)

PUSCEDDU, P.: Sperimentazione clinica dell' otrivena.
Arch. ital. Otol. 70, 999 - 1005 (1959)

PUTNAM, L. E. and R. P. HERWICK: Naphazolin.
J. Amer. med. Ass. 130, 702 (1946)

RIECKER, O. E.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung schleimhautabschwellender Mittel auf die Nasendurchgängigkeit.
Arch. Ohr-, Nas- und Kehlk.-Heilk. 154, 27-34 (1944)

RÜDIGER, W.: Untersuchungen über die Luftdurchlässigkeit der Nase.
H. N. O. (Berl.) 7, 77 - 80 (1958)

SÄHLBRANDT, H. D.: Klinische Erfahrungen mit Otriven.
Med. Klin., 55, 842 (1960)

SCHLORHAUFER, W., SIGWART, J. und K. SILLER: Prüfung eines vasokonstriktorischen Nasenmittels.
H. N. O. (Berl.) 11, 145 - 147 (1963)

SELSÖ, SV.: Hypersensitiveness to privine.
Acta oto-Laryng. (Stockh.) 35, 549 (1948)

SONNTAG, H. P.: Erfahrungen mit neuen abschwellenden Nasentropfen.
H. N. O. (Berl.) 8, 63 (1959)

STRINGER, C. G.: Trial of a nasal decongestant in general practice.
Practitioner 192, 270 (1964)

THULIN, A. und B. W. WALTHER: Vergleichender Doppelblindversuch mit dem neuen Nasentropfenpräparat Neseril und Ephedrin.
Svenska Läk. Tidn. 61, 3204 (1964)

WODAK, E.: Das Symptom der Nasenschleimhautschwellung und seine Behandlung.
Wien. med. Wschr. 114, 81 - 84 (1964)

LEBENSLAUF

Am 8. Oktober 1941 wurde ich, Hansjörg Klöpfer, als Sohn des 1945 in Erfurt gefallenen Dentisten Hans Klöpfer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Lander, in Schramberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Gymnasiums in Schramberg legte ich 1962 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Zahnheilkunde. Das Physikum bestand ich im Herbst 1965, das Staatsexamen legte ich im Sommer 1968 ab. Am 27. Juli 1968 wurde mir die Approbation als Zahnarzt zuerkannt.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681